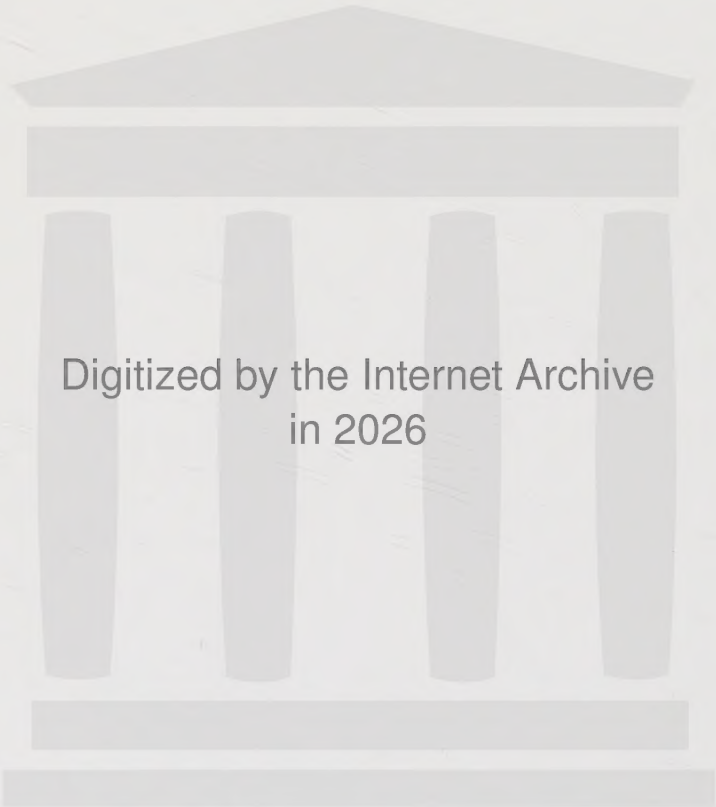
Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Untersuchungen über das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase in der pathologischen Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Bauer
aus Stuttgart

1969


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0034

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Untersuchungen über das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase in der pathologischen Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Bauer
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Rimbach
2. Berichterstatter: Professor Dr. V. Probst

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	1
	1. Vorkommen und Funktion der LAP	1
	2. Bedeutung der LAP in der Inneren Medizin	3
	3. Die LAP im geburtshilflich- gynäkologischen Bereich	3
	4. Vergleich: Cystin-Amino-Peptidase und Leucin-Amino-Peptidase	4
	5. Methodik der LAP-Aktivitätsbestimmungen	8
B.	Eigene Untersuchungen	
	1. Methodik der eigenen Messungen	10
	2. Ausführung der Messungen	10
	3. Normalwerte	15
	4. LAP-Aktivität bei Hyperemesis gravidarum	17
	5. LAP-Aktivität bei Schwangerschaftstoxikose	20
	6. LAP-Aktivität bei Abortus imminens	24
	7. LAP-Aktivität bei übertragener Schwangerschaft	26
	8. LAP-Aktivität bei Zwillingsgeburten	37
	9. LAP-Aktivität bei protrahiertem Geburtsverlauf	40
	10. LAP-Aktivität bei operativen Entbindungen	42
C.	Zusammenfassung	43
	Literaturverzeichnis	45

Einleitung

Bereits vor 30 - 40 Jahren wurden enzymologische Untersuchungen im geburtshilflich-gynäkologischen Bereich der Medizin durchgeführt. So entdeckte Fekete 1930, daß Schwangerenurin das hypophysäre Oxytocin spalten kann. Spätere Untersucher, z.B. Page (48), konnten im Serum und Urin Schwangerer die sog. Oxytocinase nachweisen und ihre schwangerschaftsspezifische Funktion wahrscheinlich machen.

In den letzten 10 Jahren ist von verschiedenen Forschern relativ häufig, neben vielen anderen Fermentuntersuchungen, die Leucin-Amino-Peptidase im Hinblick auf schwangerschaftsbedingte Veränderungen untersucht worden. Die Leucin-Amino-Peptidase (LAP) wurde das erste Mal von Linderstrøm-Lang 1929 beschrieben. Sie ist ein Enzym des Eiweißstoffwechsels (9, 39) und wird zu den Exopeptidasen gezählt, die mit unterschiedlicher Geschwindigkeit Aminosäurereste vom N-terminalen Ende einer Eiweißkette abspalten (1, 20). Die LAP spaltet Peptidbindungen in der Nähe eines l-Leucinrestes (39, 61) und ist identisch mit dem bekannten Kathepsin 3.

1. Vorkommen der LAP.

Als plasmaunspezifisches Ferment (Einteilung nach Büchner) hat die LAP ein ubiquitäres Vorkommen im menschlichen Organismus. Höchste Konzentrationen werden im menschlichen Gehirn, niedrigste im Ösophagus und im Uterus gefunden (28, 20). Allerdings zeigen die aus verschiedenen Substraten gewonnenen LAP-Fraktionen deutlich unterscheidbare Reaktionen in Bezug auf pH-Optimum, Aktivierung und Hemmbarkeit der Aktivität durch bestimmte Metallionen, Thermostabilität und Hydrolyseaffinität (61, 20, 16, 25, 28, 29).

Diese Untersuchungsresultate bringen Klaus zu der Überzeugung, daß es mehrere streng substratspezifische intra- und extrazelluläre Aminopeptidasen gibt, wobei es aber seinen Untersuchungen nach möglich ist, daß die intrazellulären Peptidasen bei ihrem Übertritt in den extrazellulären Raum eine Veränderung ihrer biochemischen Struktur durchmachen und ihre Substraspezifität verlieren.

Über Entstehungsort und Funktion der LAP bestehen bis heute noch abweichende Meinungen der einzelnen Untersucher. Diskutiert wird eine hauptsächliche Bildung in Leber- und Gallengangzellen (28), aber auch andere Gewebe, vor allem die Placenta, scheinen dazu befähigt zu sein (12, 21, 73). Ein Teil der Serumaktivitäten soll bei physiologischem oder pathologischem Zelluntergang freigesetzt werden (30, 46).

Zur Wirkungsweise der LAP werden neben intra- und extrazellulären Stoffwechselfunktionen noch spezifische Entgiftungsaufgaben vasoaktiver und toxischer Oligopeptide und Peptide erörtert (29).

Weitere Untersuchungen der LAP-Aktivität im Serum erbrachten den Hinweis, daß die LAP hier nicht als einheitliches Enzym aufzufassen ist, sondern daß, ähnlich wie bei der LDH, Isoenzyme bestehen (16, 53, 71).

Schobel und Wewalka gelang es durch Reihenuntersuchungen verschiedener Organhomogenisate mittels Stärke-gel-Elektrophorese 9 Fraktionen zu trennen. Davon sind normalerweise im Serum 2 Fraktionen anzutreffen. Bei Schwangerschaft oder bestimmten internistischen Erkrankungen können weitere anscheinend charakteristische Fraktionen gefunden werden.

2. Bedeutung der LAP in der inneren Medizin.

LAP-Aktivitätsuntersuchungen haben bis jetzt nur in der inneren Medizin einige diagnostische Bedeutung erlangt, nachdem nachgewiesen worden war, daß hauptsächlich cholostatische Zustände eine Vermehrung verursachen (16, 19, 20). Eine ursprünglich diskutierte spezifische Aktivitätssteigerung bei Pankreascarcinomen konnte widerlegt werden (21). Vor einer Überbewertung in der Oberbauchdiagnostik wird gewarnt (12, 43).

Mit Ausnahme einer möglichen Früherkennung von Lebermetastasen, ist dieser Test zur Carcinomsuche nicht geeignet (70, 11, 10). Aktivitätsuntersuchungen im Urin zur Diagnose einer proximalen Tubulusschädigung werden von einigen Untersuchern gefordert (5). Ansteigende Aktivitäten bei abklingenden infektiösen Hepatitiden sind für uns heute noch nicht erklärbar (43).

LAP-Aktivitätsuntersuchungen scheinen also bis jetzt höchstens im Rahmen eines Enzymspektrums einige diagnostische Aussagekraft zu besitzen.

3. Die LAP im geburtshilfich-gynäkologischen Bereich.

Nach Erstuntersuchungen der LAP-Aktivität im geburtshilflich-gynäkologischen Bereich durch Green und Mitarbeiter, wurden von mehreren Autoren Arbeiten über ähnliche Themen vorgelegt, die aber in ihren Endergebnissen ganz wesentlich differieren und wegen unterschiedlicher Ausgangsbedingungen nicht miteinander verglichen werden können (28, 37, 2, 26, 51, 12, 73, 30). Übereinstimmend wird über einen Aktivitätsanstieg während der Schwangerschaft berichtet. Als Ursprung dieser gesteigerten Aktivität wird diskutiert:

placentare Enzymproduktion im Syncytio-Trophoblast (34, 73), generalisierte Enzymeiweißvermehrung (73), Ausdruck der gesteigerten Oxytocinaseaktivität (26), unspezifischer Ausdruck der Schwangerschaftsneubildungsprozesse (26), vor allem der muskulären Veränderungen im Uterus (51). Die meisten Verfasser sind sich darüber einig, daß die erhöhte Aktivität in der Schwangerschaft sicher ihren Ursprung nicht nur in einer placentaren Produktion hat, da sie sonst post partum schnell aus dem Organismus ausgeschieden würde, und nicht, wie es tatsächlich der Fall ist, noch etwa 3 Wochen erhöht gefunden würde. Klaus sieht darin den Beweis, daß während der Schwangerschaft auch von anderen Geweben LAP gebildet wird, die p.p. protrahiert die Produktion beendigen.

Die Placentarschranke ist für die LAP in keiner Richtung durchlässig, der kindliche Organismus kann also für die Aktivitäten im mütterlichen Serum nicht verantwortlich gemacht werden (33, 73).

Untersuchungsergebnisse über Änderungen der LAP-Aktivität während pathologischen Schwangerschaften und Geburten wurden von verschiedenen Autoren vorgelegt. Sie können, wie bereits erwähnt, nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden, und werden, soweit möglich im 2. Teil dieser Arbeit diskutiert.

Erwähnenswert wären an dieser Stelle noch Untersuchungen bei Blasenmolen und Chorioncarcinomen. Mehrere Forscher erklärten übereinstimmend, bei Blasenmolen und bei Chorioncarcinomen keinen LAP-Aktivitätsanstieg gefunden zu haben, und diskutierten die Entwicklung eines auf diesem Phänomen beruhenden diagnostischen Testes zur Früherkennun von Molenschwangerschaften (37, 32, 2, 12, 19).

4. Vergleich: Cystinaminopeptidase - Leucinaminopeptidase

oder: Oxytocinase - LAP

Es erscheint uns wesentlich, dieses Thema ausführlicher zu bearbeiten, da wir der Meinung sind, daß beide Enzyme sehr nahe miteinander verwandt sind.

Seit es Tuppy gelang, die Oxytocinase als Aminopeptidase zu charakterisieren und ein Substrat zu synthetisieren (l-Cystin-di-ß-Naphthylamid), zu dem die Oxytocinase maximale Affinität aufweist ($M_k = 0{,}50 \times 10^{-3}$ gegen l-Leucin-p-Nitranilid: $M_k = 0{,}15 \times 10^{-3}$) ist es möglich die von Fekete erstmalig beschriebene Oxytocinase nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ nachzuweisen (66, 67, 68).

Untersuchungen von Golubow ergaben, daß Oxytocin von LAP inaktiviert wird (22).

Wewalka fand bei seinen Stärkegel-elektrophoretischen Untersuchungen ein für den schwangeren Organismus charakteristisches Band, das im Bereich der LAP-Fraktion auftritt. Kleiner ist der Überzeugung, daß die Oxytocinase nur auf elektrophoretischer Grundlage von der LAP abgetrennt werden kann.

Bei den gezielten elektrophoretischen Untersuchungen der Oxytocinase im Schwangerenserum, findet Tuppy 2 unterscheidbare Fraktionen. Dieses Ergebnis wird von Sjokolen (60) bestätigt, der in Serum aus retroplacentaren Hämatomen zwei Enzyme zu finden glaubt, die beide, allerdings mit unterschiedlicher Affinität, Oxytocinase-Substrat zu spalten vermögen.

Als Entstehungsort werden für beide Enzyme Zellen des Syncytiotrophoblasten angenommen (34, 28).

Klinisch übereinstimmende Gesichtspunkte:

Beller und Göbelsmann finden ein regelmäßiges Absinken der Oxytocinaseaktivität beginnend etwa in der 38. Woche bis hin zur Geburt. Eigene LAP-Aktivitätsuntersuchungen und die anderer Autoren können dies auch für die LAP bestätigen (34, 28).

Mehrere Verfasser fanden bereits am Anfang des 2. Monats der Schwangerschaft ein Ansteigen der Oxytocinase, was für die LAP-Aktivität ebenfalls gesichert ist. (12, 73, 30).

Bei pathologischen Schwangerschaftserscheinungen, z.B. bei Hyperemesis gravidarum, kommt es zu einem deutlichen Absinken der Oxytocinase-Werte (42). Das gleiche Phänomen konnten mehrere Untersucher auch für die LAP-Aktivität wahrscheinlich machen (28, 31).

Während der Geburt kommt es zu einem Anstieg der Aktivitätswerte der Oxytocinase (5 - 9 %), die Tuppy mechanisch durch ein Auspressen der Placenta während der Geburt erklären will. Bei unseren für diesen Vergleich unternommenen Aktivitätsmessungen (in 8 Fällen 3-malige Messungen im Laufe der Geburt) konnten wir einen durchschnittlichen Aktivitätsanstieg um 6 % verzeichnen.
Ebenso wie der schwangerschaftsbedingte Anstieg der LAP-Aktivität, ist der Anstieg der Oxytocinase-Aktivität Ausgangspunkt zahlreicher Erörterungen. Für Oxytocinase wurde wahrscheinlich gemacht, daß sie zur vollständigen Inaktivierung des Oxytocins und damit zur Sicherung des Oxytocin-empfindlichen Fruchthalters den Aktivitätsanstieg erfährt (54, 55, 56, 57, 58). Für die LAP-Aktivität konnte bis heute keine befriedigende Erklärung gefunden werden. Diskutiert wird ebenfalls eine Inaktivierung oxytocischer Substanzen.

Das Absinken der Oxytocinase vor der Geburt wird mit der beginnenden Placentarinvolution in Zusammenhang gebracht. Nach Semm kommt es dadurch zu einer Verschiebung des Oxytocin-Oxytocinase-Gleichgewichtes.

Das daraus resultierende Übergewicht des Oxytocins stelle einen der wesentlichen geburtsauslösenden Momente dar. Daß nicht allein das Überwiegen des Oxytocinspiegels die Geburt in Gang bringt, sondern, daß noch andere Faktoren dabei mitwirken müssen, wird schon dadurch wahrscheinlich gemacht, daß häufig bei fälschlicherweise angenommenen Übertragungen unternommene Einleitungsversuche nicht zum gewünschten Erfolg führen.

Die erwähnten biochemischen und klinischen Gesichtspunkte sprechen dafür, daß die Oxytocinase entweder als placentaspezifisches Isoenzym aufzufassen ist, oder aber, daß die Oxytocinase bei ihrem Übertritt ins Serum degenerative Veränderungen erfährt und ihre Substratspezifität weitgehend verliert (Klaus diskutiert diesen Begriff für andere Fermente als Enzymalterung der organspezifischen Fermente).

Wenn man annimmt, daß bei der LAP-Aktivitätsmessung gar nicht nur die reine LAP, sondern wahrscheinlich noch verschiedene andere Amino-Peptidasen auf das gleiche Substrat einwirken, so kann vermutet werden, daß ein beträchtlicher Teil der schwangerschaftsbedingten Aktivitätssteigerung durch die placentaspezifische Oxytocinase hervorgerufen wird.

Als Arbeitshypothese läßt sich vermuten, daß es in der Schwangerschaft zu einer generalisierten Zunahme bestimmter organspezifischer Amino-Peptidasen kommt, die in der gemessenen Aktivität als gemeinsame Größe zum Ausdruck kommt; und weiter, daß die Placenta nicht, wie angenommen, zwei verschiedene Amino-Peptidasen (LAP und Oxytocinase) produziert, sondern nur eine, die bei Verwendung verschiedener Substrate verschieden große Aktivitäten aufweist.

5. Methodik der LAP-Aktivitätsbestimmungen.

Ältere Methode:
Erste Aktivitätsbestimmungen erfolgten 1929 durch Linderstrøm-Lang. Er erfaßte die bei der Umsetzung von l-Leucin-glycin freiwerdenden Carboxylgruppen. Etwa 10 Jahre später gelang es Behrens und Bergmann das für die LAP spezifische Substrat (Leucin-Amid) zu synthetisieren. Gomori entwickelte eine erste kolorimetrische Untersuchungsmethode, die von Goldbarg und Rutenburg verbessert werden konnte indem sie als Substrat das l-Leucin-ß-Naphthylamid-hydrochlorid verwendeten, das ihrer Meinung nach für die LAP spezifisch sei.

Neue Methode:
Da die von o.g. Autoren entwickelte Methode äußerst zeitraubend und umständlich ist, wurde von Nagel und Mitarbeiter eine neue Methode angegeben, die es erlaubt, auf wesentlich einfachere Weise die LAP-Aktivität zu erfassen. Statt dem l-Leucin-ß-Naphthylamid (Leuna) verwendeten sie l-Leucin-p-Nitroanilid (Leupa) und konnten in Vergleichsuntersuchungen nachweisen, daß die Relationen der Substratspaltungen für beide Stoffe praktisch identisch sind.

Außerdem schließen sie aus ihren Vergleichsuntersuchungen zwischen Serum und hochgereinigter LAP mit den verschiedenen Substraten, daß bei den bis jetzt üblichen Aktivitätsmessungen, auch bei ihren eigenen, die eigentliche LAP-Fraktion des Serums nur ungenügend oder überhaupt nicht zum Ausdruck kommt. Bei Beibehaltung der Bestimmungsmethode schlagen sie eine Umbenennung der auf diese Art und Weise erfaßten Amino-Peptidasen-Fraktion in Aminosäure-Arylamidase vor im Gegensatz zur echten LAP.

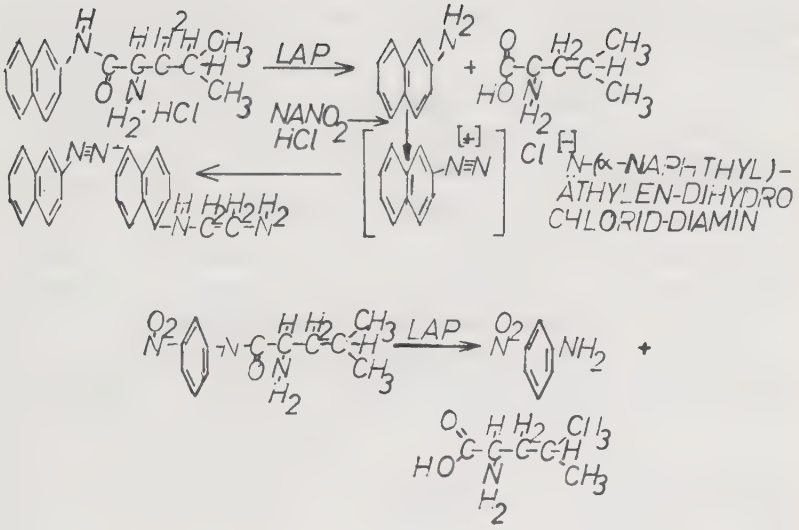


Abb. 1: Reaktionsschema der Leuna (oben) und der Leupa (unten).

B. Eigene Untersuchungen

1. Methodik der eigenen Messungen.

Unsere Messungen führten wir nach der von Nagel angegebenen Methode durch, die wesentliche Vorteile gegenüber der älteren bietet.

a) Der Extinktionskoeffizient bei photometrischer Auswertung des p-Nitranilins ist etwa doppelt so groß, wie der des ß-Naphthylamins.

b) Die Messdauer ist wesentlich verkürzt.

c) Die Substratumsetzung ist direkt beurteilbar, während bei der älteren Methode nach Reaktionsende erst ein messbarer Farbstoff hergestellt werden muß.

d) Eine kurzfristige Inkubationszeit bei 25°C genügt.

2. Ausführungen der Messungen.

Verwandt wurde eine von der Firma Boehringer hergestellte Test-Kombination (geliefert werden Puffer und Substrat je in kristallinem Zustand).
Nach Verwendungsvorschrift wurde der Inhalt der einen Flasche in 100 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Es entstand dabei ein 0,05 M Phosphatpuffer (pH = 7,2). Der Inhalt des zweiten Fläschchens ergab nach Lösung in 3 ml Methanol das 0,01 M Substrat 1-Leucin-p-Nitroanilid.

In ein gereinigtes Reagenzglas werden 3,0 ml des Puffers und 0,1 ml des Substrates pipettiert, gemischt und 5 Minuten in ein Wasserbad von 25°C eingebracht. Darauf wird in dieses Reagenzglas o,1 ml des frischen und hämolysefreien Serums gegossen, gemischt und in einer Küvette von 1,0 cm Schichtdicke bei 405 nm im Photometer

die Extinction E_1 abgelesen. Wegen eines anfänglichen Extinctionsrückganges erfolgte die Ablesung E_1 erst nach 5-minütigem Abwarten (Siehe Kurve).

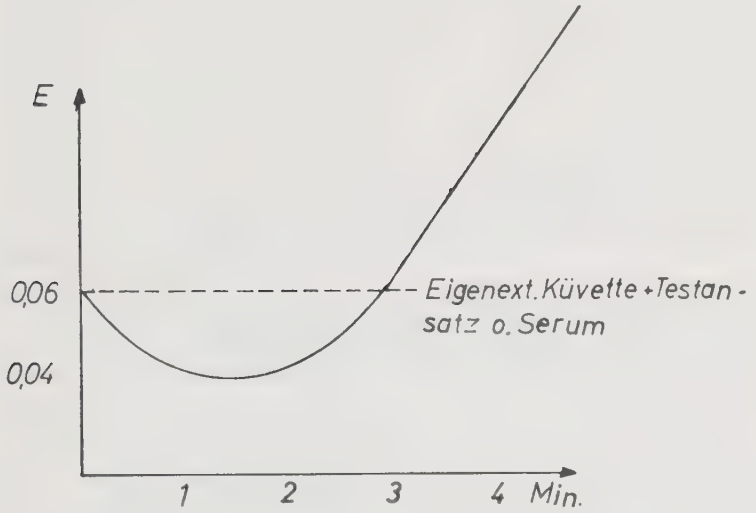


Abb. 2: Primärer Mischungs-Aktivitätsabfall.
Mittelwertkurve aus 7 Bestimmungen.

Nach dieser ersten Messung wird die Küvette 30 Minuten in einem Wasserbad von 25°C belassen, dann die Extinction E_2 abgelesen.

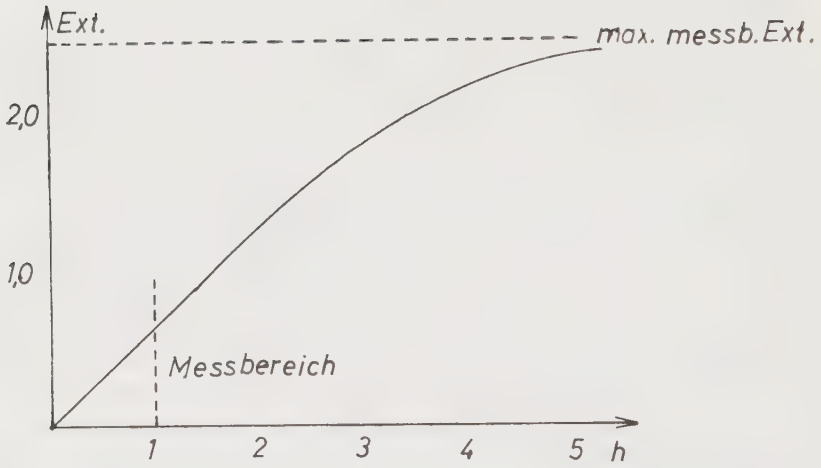


Abb. 3: Zeitliche Aktivitäts-Verlaufskurve.
Mittelwertkurve aus 15 Bestimmungen.

Falls die Differenz $E_2 - E_1$ 0,6 Meßeinheiten überschreiten sollte, was bei uns immer der Fall war, soll das zu bestimmende Serum auf 1/10tel mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und nachher die Differenz dE mit 10 multipliziert werden.

Die Extinctionsdifferenz wird nach der Formel dE x 108 = mU (milli-Einheiten LAP pro ml Serum) umgerechnet.

Gewinnung des Serums:

Durch Punktion der vena cubitalis wurden für jede Untersuchung 5 ccm Blut abgenommen, bis zur Gerinnung stehengelassen, dann 10 Minuten bei 3 - 4000 U/m zentrifugiert,

das Serum abpipettiert und bei 4°C bis zur Auswertung, die immer noch am gleichen Tag erfolgte, aufbewahrt.

Außer zu Vergleichsmessungen wurde jede Patientin nur einmal punktiert.

Die Punktion erfolgte bei Lagerung der Patientin im Kreißsaal, in einigen Fällen 3 mal bis zur Beendigung der Geburt. Falls eine Wehentropf-Infusion indiziert war, wurde diese Gelegenheit zur Blutentnahme wahrgenommen.

Serum, das Spuren von Hämolyse zeigte, wurde verworfen. Bei Untersuchungen an 5 Seren konnten wir zeigen, daß bei anschließender Hämolysierung der gleichen Seren die Aktivitätswerte um durchschnittlich 20 % höher lagen als bei den Ausgangsmessungen. Dieses Ergebnis deuteten wir dahin, daß bei der zellulären Zertrümmerung intrazelluläre Amino-Peptidasen freiwerden.

20 Seren wurden 14 Tage lang bei 4°C aufbewahrt und jeden 2. Tag eine Aktivitätsmessung durchgeführt. Wir fanden dabei hohe Schwankungen der Aktivitäten bei den einzelnen Seren. Durchschnittlich am 5. Tag kam es bei allen Seren zu einem signifikanten Anstieg der Aktivität. (Siehe auch Arbeit von Green (20)).

Der Grund für dieses Phänomen liege, wie uns auf Anfrage von Boehringer mitgeteilt wurde, in einer schichtweisen Konzentrationsänderung der Seren. Wir haben daraufhin jedes Serum vor der Untersuchung gründlich durchmischt und erzielten immer noch die selben Ergebnisse, so daß also Entmischungsvorgänge sicher keine ausschlaggebende Rolle spielen. Weiter wäre an eine bakterielle Besiedlung der Seren und Freiwerden von Aktivatorsubstanzen zu denken (z.B. Metalljonen).

Noch eine Ursache könnte in der, auch bei 4°C statthabende Verdunstung und Konzentration der Seren zu suchen sein. Allerdings würde man dann einen relativ linearen Aktivitätsanstieg erwarten.

Sicher ist, daß die Ergebnisse einiger Autoren, die ihre Aktivitätsmessungen erst nach 7-tägigem Aufbewahren der Seren durchführten, für Vergleichsuntersuchungen nicht oder nur bedingt herangezogen werden können.

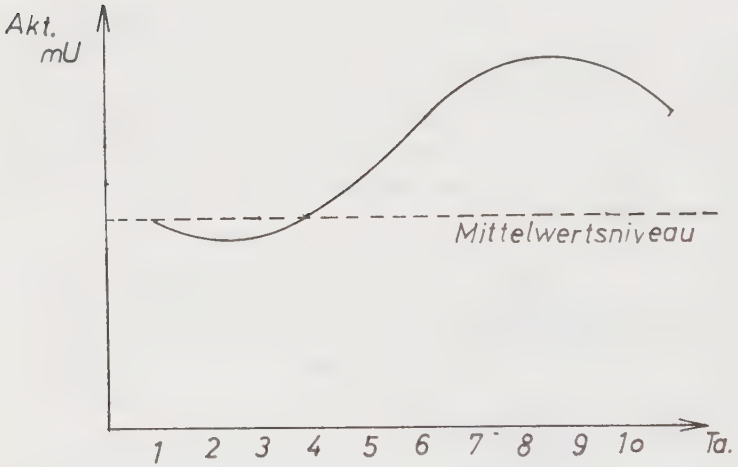


Abb. 4: Änderung der Enzym-Aktivität bei Aufbewahrung des Serums bei 4°C. Mittelwertkurve aus 20 Bestimmungen.

Zur mathematischen Auswertung unserer experimentellen Ergebnisse stellten wir

1.) bei allen Gruppen Mittelwertberechnungen, Standardabweichungsberechnungen und Berechnungen deren Varianzen an.
2.) wurden von uns Signifikanz-Untersuchungen zwischen den o.g. Werten und denen bei normaler Schwangerschaft und

Geburt unternommen (Für größere Gruppen wurde der χ-Test angewandt, bei kleineren der t-Test und der Fisher-Test). Signifikanzniveau = 5 %.

Bei den ganz kleinen Gruppen verzichteten wir auf eine wohl mathematisch mögliche, bei der großen Streubreite der Einzelwerte nicht sinnvoll erscheinde Signifikanz-Berechnung (Grenze bei 10 Fällen).

3. Normalwerte.

1.) Von der Herstellerfirma wird für gesunde Nichtschwangere ein Normalwert von 8 - 22 mE LAP im ml Serum angegeben. Unterschiede zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht bestehen nicht.

2.) Von uns (zusammen mit R. Schreiner) wurden bei 39 gesunden Nichtschwangeren 24 Einzel- und 15 Doppelbestimmungen durchgeführt. Dabei ergaben sich Absolutwerte von 6 - 24 mE und ein Durchschnittswert von 13,9 $\pm$ 3,8 mE LAP-Aktivität. Die mittlere Differenz von d = 0,138 mE, die bei den Doppelbestimmungen auftrat, ist nicht signifikant von 0 verschieden (P = 0,5).

3.) Da die hier vorliegende Arbeit sich hauptsächlich mit der übertragenen Schwangerschaft befassen wird, haben wir, um gesicherte Werte für das Ende der normalen Schwangerschaft zu erhalten, neben den 47 Untersuchungen von R. Schreiner, weitere 30 Untersuchungen bei der Geburt vorgenommen. Die Werte waren sich so ähnlich (s. Tab.), daß es gerechtfertigt erscheint, nicht nur die für den Geburtstermin, sondern auch die von R. Schreiner errechneten Mittelwerte der LAP-Aktivitäten für die einzelnen Schwangerschaftsmonate zu übernehmen.

Tab. 1: LAP-Aktivität während der normalen Schwangerschaft.

Schwanger-schafts-woche	Untersuchungen	LAP-Aktivität (mU) Grenzwerte	Mittelwerte
5. - 12. Wo.	9	15,1 - 29,7	21,8 ± 4,9
13. - 24. Wo.	20	14,7 - 90,7	41,4 ± 20,1
25. - 28. Wo.	12	30,8 - 91,2	54,8 ± 20,9
29. - 32. Wo.	18	42,7 -191,2	111,6 ± 50,2
33. - 36. Wo.	30	22,7 -313,2	137,9 ± 86,0
37. Wo.	8	66,9 -190,0	127,2 ± 38,3
38. Wo.	13	66,3 -302,4	174,4 ± 65,3
39. Wo.	8	99,4 -528,2	253,4 ± 157,9
40. Wo.	7	75,6 -447,1	213,5 ± 140,5
Geburtsbeginn	47	66,4 -437,4	204,9 ± 86,9
Kontrolle bei Geburtsbeginn	30	44,8 -419,7	199,5 ± 85,7

4. LAP-Aktivität bei Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum.

Bei 16 Frauen, die wegen starkem Schwangerschaftserbrechen, Gewichtsverlust und azidotischer Stoffwechsellage zur stationären Behandlung aufgenommen worden waren, konnten wir die Serum-Aktivität der LAP bestimmen.
11 Frauen befanden sich im 2. - 4. Monat, während sich weitere 5 Frauen im 4. - 6. Monat befanden.

Tab. 2: LAP-Aktivität bei Hyperemesis gravidarum.

Schwangerschafts-monat	Untersuchungen	LAP-Akt. (mU) Grenzwert	Mittelwert
2. - 4.	11	16,2 - 43,7	21,0 ± 3,3
4. - 6.	5	28,3 - 73,4	36,3 ± 18,8

Nach neueren Untersuchungen muß pathogenetisch bei der Hyperemesis gravidarum zwischen der primären sogenannten psychogenen und der sekundären sogenannten stoffwechseltoxischen Phase unterschieden werden (Rimbach: Enzymologie). Während für die stoffwechseltoxische Phase einige biochemische Untersuchungen vorliegen (z.B. gesteigerte SGOT, erhöhte Dehydroepiandrosteron-Ausscheidung i.U., verminderte Oxytocinase (65, 24, 42)) die darauf hindeuten, daß es in dieser Phase zu einer Schädigung von Leber, Niere und Placenta kommt, konnten bis jetzt bei enzymologischen Untersuchungen in der psychogenen Phase keine gesicherten pathologischen Werte gefunden werden.

LAP-Aktivitätsmessungen konnten von uns in dieser Phase nicht durchgeführt werden. In der 2. Phase konnten wir Voruntersucher bestätigen, die eine LAP-Verminderung fanden (28, 42).

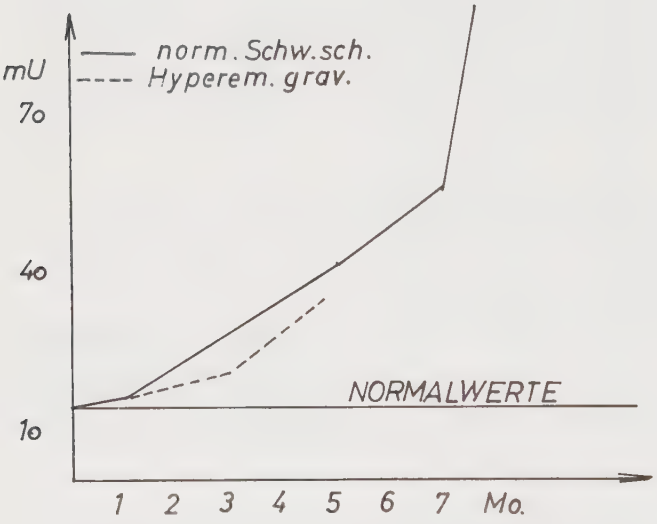


Abb. 5: LAP-Aktivität bei Hyperemesis gravidarum.

Diskussion

Bei Signifikanz-Untersuchungen konnte von uns bei beiden Gruppen die Verminderung nicht mathematisch bestätigt werden, so daß sie nur tabellarisch aufzeigbar bleibt. Ursache könnte bei gleichzeitig nachweisbarem Abfall der Oxytocinase und der Oestrogenausscheidung eine Mangelfunktion der Placenta sein, bedingt durch bestimmte bei der Hyperemesis gravidarum auftretende toxisch wirkende Stoffwechselmetabolite (z.B. Fettsäuren, Aceton).

Weitere Ursache könnte ein Abfallen anderer Fraktionen des gemessenen Amino-Peptidasen-Gemisches sein, bedingt durch toxische Leber- und Nierenschädigung. Die Leberschädigung müßte dann aber anderer Natur sein als z.B. bei Schwangerschaftstoxikose oder Cholostase, bei denen es ja zu einer Erhöhung der LAP-Aktivität kommt.
Als dritte Ursache kann die generalisierte Eiweißverminderung angesehen werden, die bei der Hyperemesis auftritt (73).
Auch für dieses Problem können erst isoenzymatische Untersuchungen nähere Aufschlüsse bringen.

5. LAP-Aktivität bei Schwangerschaftstoxikose.

Für die Ursache der Toxikose scheint es bis jetzt gesichert zu sein, daß Ischämien verschiedenster Ursache der Placenta Störungen des placentaren Stoffwechsels bewirken. Toxisch wirkende Metabolite vor allem des Eiweißstoffwechsels sollen im mütterlichen Organismus für Hypertonus, Leber- und Nierenschädigung verantwortlich sein.
Es gibt außerordentlich viele mehr oder weniger gut diagnostisch verwertbare Untersuchungsergebnisse, von denen einige hier aufgezählt werden sollen: Hypertonus (35), hohe Albuminausscheidung mit charakteristischer Veränderung in der Serum-Elektrophorese (23, 59), hoher Renin-Spiegel i.S. (30), Rest-N Erhöhung (47), erhöhte SGOT (40) und verstärkte Ausscheidung von Pregnandiol (17). Die LAP wurde von einigen Autoren untersucht mit dem ziemlich übereinstimmenden Ergebnis, daß die LAP-Aktivität bei dieser Erkrankung erheblich gesteigert sei (2, 31, 73).

Eigene Untersuchungen.

Bei insgesamt 31 Patientinnen, die leichte bis schwere Toxikosezeichen zeigten, konnten wir die LAP-Aktivität bestimmen. Davon befanden sich 14 Patientinnen am Beginn der Geburt, 5 Patientinnen in der 33. - 35. Woche und 7 in der 31. - 32. Woche. Neben diesen verfolgten wir noch in insgesamt 12 Fällen den Wochenbettsverlauf.

Durch diese Untersuchungen können wir die Ergebnisse der anderen Autoren bestätigen. Von den 14 kurz vor der Geburt untersuchten Patientinnen litten 9 an leichter Praeeklampsie über einen Zeitraum von 1 - 2 Monaten.

Tab. 3: LAP-Aktivität bei Schwangerschaftstoxikose während der Schwangerschaft, bei der Geburt und im Wochenbett.

Schwanger-schaftswoche	Untersuchungen	LAP-Akt. (mU) Grenzwert	Mittelwert
31. - 32.	7	47,8 - 197,8	131,3 ± 67,0
33. - 35.	10	57,9 - 447,2	174,1 ± 72,5
Geb.beginn	14	69,2 - 413,1	234,5 ± 83,0
Wochenbettstage			
1 - 3	8	124,8 - 302,0	208,4 ± 89,1
4 - 6	5	63,9 - 224,8	132,8 ± 65,4
6 - 12	6	40,8 - 140,4	80,9 ± 45,2

Bei ihnen fand sich ein Mittelwert von 258,7 ± 93,5. Dieser Wert ist als einziger unserer Werte, die wir bei unseren Toxikoseuntersuchungen fanden, dem Wert am normalen Geburtstermin (nach normaler Schwangerschaft) statistisch signifikant unterscheidbar. Alle anderen Werte können nur tabellarisch ausgewertet werden.

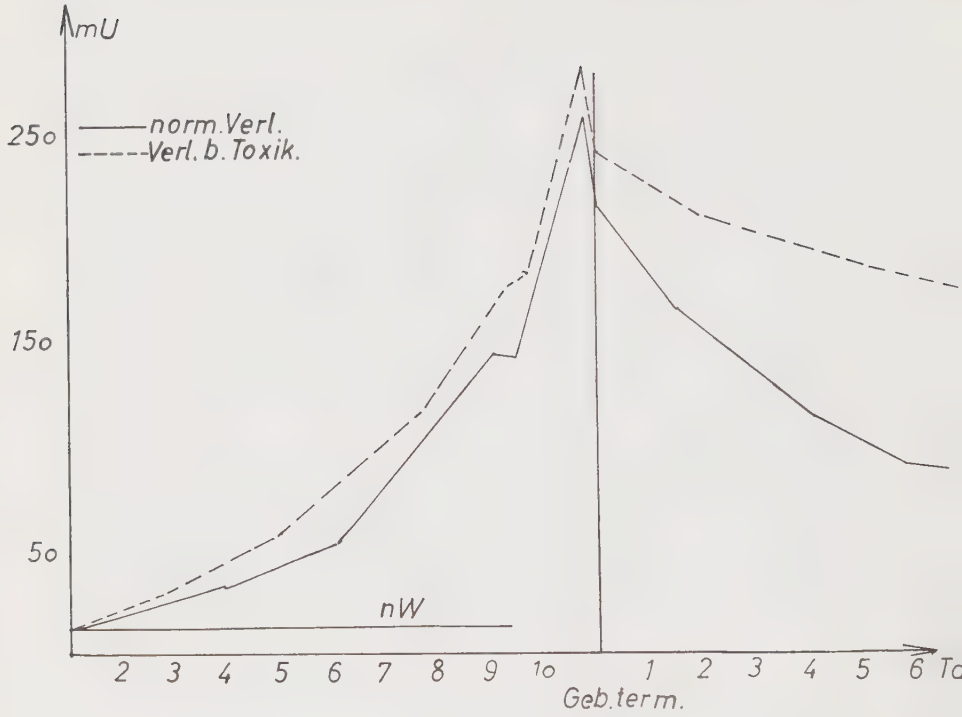


Abb. 6: LAP-Aktivität bei Schwangerschaftstoxikose und im Wochenbett.

Diskussion.

Es ist allgemeine Ansicht, daß es bei Toxikosen meist zu Placentaschädigungen und dadurch bedingt zu Mangelsituationen für das Kind kommt. Bei Zugrundelegung der oben erwähnten Theorie über die Entstehung der vermehrten LAP in der Placenta, wäre bei theoretischer Überlegung

ein Abfall der LAP-Aktivität bei dieser Schwangerschaftskomplikation zu erwarten gewesen.
Das ist aber nun keineswegs der Fall, sondern gerade länger dauernde leichte Formen der Toxikose, die häufig ein Mangelkind zur Folge haben, zeigen die höchsten Aktivitätswerte.
Dieses Ergebnis beweist unserer Meinung nach, daß mindestens bei der Schwangerschaftstoxikose, die gemessene LAP-Aktivität nicht oder nur zum Teil der Placenta entstammt. Über die Herkunft können wir nur Vermutungen anstellen. Anzunehmen ist, daß entweder die Leber oder andere Organe höhere Produktionsraten aufweisen oder aber, daß die erhöhte Aktivität unspezifischer Ausdruck eines erhöhten pathologischen Zellzerfalls ist. Wenn man an die beschriebene Entgiftungsfunktion der LAP denkt, ist es durchaus möglich, daß die gesteigerte Aktivität als eine Reaktion des Organismus auf die toxische Stoffwechsellage anzusehen ist.
Die Aktivitäten-Verlaufskurve im Wochenbett zeigt bei Ausgang von einem erhöhten Niveau beim Geburtstermin einen flacheren Abfall, als im Wochenbett nach normaler Schwangerschaft und Geburt. Dies könnte ebenfalls als Beweis dafür angesehen werden, daß die nicht placentare Komponente der LAP-Aktivität größer ist, als in der normalen Schwangerschaft.
Auch bei der Schwangerschaftstoxikose wird nur durch isoenzymatische Untersuchungen zu klären sein, ob und wie weit die einzelnen Organe an der Steigerung der LAP-Aktivität beteiligt sind. Dann erst wird man auch entscheiden können, ob die LAP wirklich Entgiftungsfunktionen besitzt.

6. Die LAP-Aktivität bei Abortus imminens.

Bei insgesamt 17 Patientinnen mit drohendem Abort konnten wir LAP-Aktivitätsmessungen durchführen. 8 davon befanden sich im 1. - 3. Monat, 9 im 4. - 5. Monat.
Die erzielten Ergebnisse lagen im Durchschnitt 10 % unter den Vergleichswerten bei komplikationslos verlaufender Schwangerschaft. Eine statistische Signifikanz konnte von uns nicht nachgewiesen werden, weswegen auf eine tabellarische Übersicht verzichtet wird.

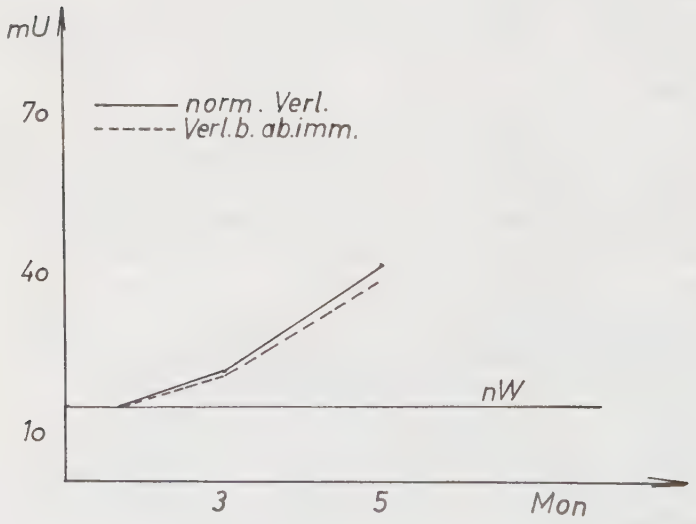


Abb. 7: LAP-Aktivität bei Abortus imminens.

Da in der Literatur angegeben wird, daß 1. bei Abortus imminens die Oxytocinase-Aktivität verringert sei (42) und 2., daß es nach Proluton-Medikation zu einem Ansteigen (57) derselben gekommen sei, haben wir bei 3 Patientinnen vor und 10 Tage nach der Behandlung mit 25o mg Proluton-Depot die LAP-Aktivität bestimmt. Bei allen 3 Patientinnen, die sich im 4. - 5. Monat befanden, konnte bei der 2. Messung ein Aktivitätsanstieg festgestellt werden, der durchschnittlich bei 7 mU lag.

Diskussion.

Das Thema: Abortus imminens wurde von uns hauptsächlich deswegen untersucht, weil in der Literatur die schon oben erwähnte Oxytocinase-Aktivitätserniedrigung angegeben wird. Wir konnten für die LAP keine signifikante Erniedrigung finden. Um die von uns angedeutete und aufgezeichnete Erniedrigung statistisch nachweisen zu können, müßten sehr viel ausführlichere Untersuchungen vorgenommen werden. Außerdem müßte eine isoenzymatische Fraktionentrennung vorliegen, um wirklich sagen zu können, ob die Aktivitätsverminderung von der Placenta ausgeht. Die drei von uns nach Proluton-Behandlung durchgeführten Aktivitätsmessungen waren ebenfalls nur als orientierende Untersuchungen gedacht, um die in der Literatur für die Oxytocinase angegebenen Werte vergleichend beurteilen zu können. (s.o.)

7. LAP-Aktivität bei übertragener Schwangerschaft.

Nach der ausgedehnten Erforschung der Basaltemperatur von Döring und anderen diesbezüglichen Forschungen (14, 65) wird heute die mittlere Tragzeit einer Schwangerschaft auf 267,4 ± 7,6 Tage berechnet. Ab dem 293. Tag wird die Schwangerschaft als rechnerisch übertragen bezeichnet. Runge und später sehr viel ausführlicher Clifford (1945) stellten erste Untersuchungen an und konnten die Übertragung trotz gegenteiliger Meinungen (18, 27) als pathologische Schwangerschaftssituation vorstellen, mit genau definierten Zeichen an Mutter und Kind.
Über das prozentuale Vorkommen konnten neuere Untersuchungen von McClure-Browne 1963 Klarheit bringen, der 98 % aller in einer Woche in England erfolgten Geburten statistisch auswerten konnte. Nach ihm kommt es in 12,4 % der Fälle nach der 41. Woche und in 3,5 % nach der 42. Woche zur Geburt. Die perinatale Mortalität steigt bis zur 43. Woche auf das dreifache an, bei Hinzutreten einer weiteren Schwangerschafts- oder Geburtskomplikation auf das fast fünffache.

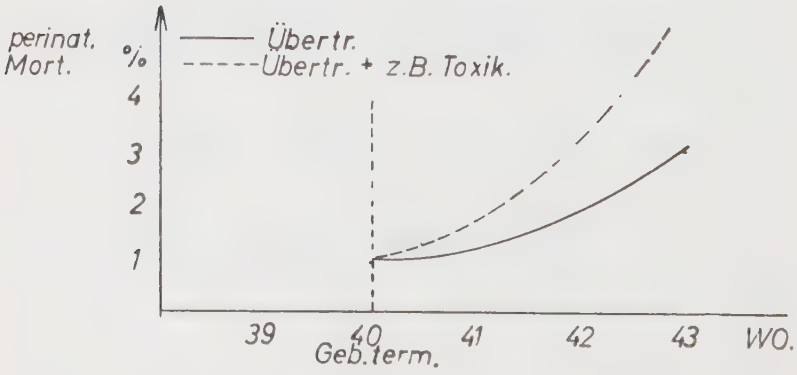
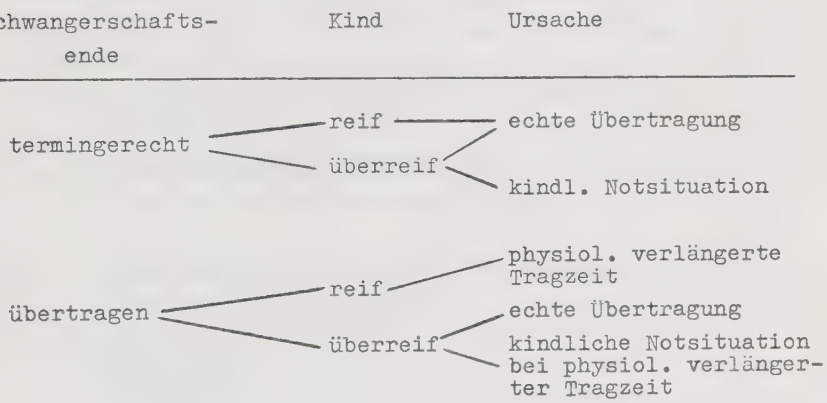


Abb. 8: Zunahme der Kindersterblichkeit bei Übertragung (nach: McClure-Browne)

Da es nachweislich termingerecht geborene Neugeborene gibt, die Übertragungszeichen Runge'scher Definition zeigen, sollte in solchen Fällen besser statt des zeitlichen Terminus: Übertragung, der qualitative: Überreife, gebraucht werden. Ursache der kindlichen Zeichen ist in allen Fällen eine Mangelversorgung des Kindes durch eine insuffiziente Placenta.
Das Schema von Tenhaeff erläutert einleuchtend die Zusammenhänge.



Bis heute sind zahllose Versuche unternommen worden ein eindeutiges Kriterium für das Erreichen des Geburtstermines zu finden, und somit die Gefahr einer Übertragung frühzeitig zu erkennen. Nach übereinstimmender Meinung aller Untersucher ist es nur durch die Beachtung eines breiten Merkmalspektrums zu diagnostizieren (36, 72, 62). Die am aussichtsreichsten Untersuchungen seien: Gewichts- und Umfangsmessungen, Amnioskopie, fetales EKG, Ausstrich des Vaginal-Smears und zytologische Untersuchung.
Auf biochemischem Gebiet wurden etliche Untersuchungen zu diesem Problem angestellt. Einige davon seien hier erwähnt:

Der Gesamtöstrogenspiegel soll erniedrigt sein (62), in schweren Fällen soll es zu stark vermehrter Pregnandiolausscheidung im Urin kommen (62), die ß-Glucuronidase soll eine erhebliche Aktivitätssteigerung erfahren (64), das Gesamt-Protein im Serum soll erniedrigt sein, bei Erhöhung der a_2- und ß-Globulinfraktion (3, 8, 41). Keiner der gefundenen Werte ließ sich aber bis jetzt diagnostisch verwerten.

Unsere LAP-Aktivitätsmessungen unternahmen wir bei Schwangeren, die zur Geburtseinleitung wegen Verdachtes auf Übertragung eingewiesen worden waren.
Bei allen war eine rechnerische Verlängerung der Tragzeit um mindestens 10 Tage aufgetreten. Bei gleichzeitigem Auftreten einer anderen Schwangerschaftskomplikation wurden die Werte für diese Untersuchung nicht verwendet. (8 Fälle).
Insgesamt konnten wir bei 29 Schwangeren die Enzymaktivität bestimmen. 16 Kinder dieser Mütter zeigten leichte bis schwerste Übertragungszeichen, 1 Kind starb bei der Geburt. 13 Kinder kamen reif und ohne Übertragungszeichen zur Welt. Bei 23 der 29 Schwangeren konnte ein amnioskopischer Befund erhoben werden. Bei 6 war die Wehentätigkeit bereits im Gange.

Tab. 4: Der amnioskopische Befund in Relation zum Befund am Kind.

	Zahl	Amnioskop. Befund +	−	nicht erhoben
Übertragungsverdacht	29	20	3	6
Kinder mit Übertr.zeich.	16	9	2	5
Kinder ohne " "	13	5	3	1

Als positiver amnioskopischer Befund wurde leichte Trübung bis zur dick grünen Verfärbung gewertet, als negativer: klares Fruchtwasser.
Außer diesen o.g. Messungen wurden noch in insgesamt 31 Aktivitätsmessungen der Verlauf im Wochenbett nach übertragener Schwangerschaft kontrolliert.

Ergebnisse und Auswertung.

Die Verlängerung der Tragzeit schwankte bei den untersuchten Fällen von 10 - 21 Tage. Bis zum 15. Tag waren 22 Geburten beendet.
Berechnet wurden Aktivitätsmittelwerte und deren Abweichung von:

1.29	Fällen mit verlängerter Tragzeit	Gruppe A
2.22	Fällen mit vollendeter Geb. bis zum 15. Tag	a_1
3.7	Fällen mit später beendeter Geb.	a_2
4.16	Fällen mit Geb. eines übertragenen Kindes	B
5.13	Fällen mit vollendeter Geb. bis zum 15. Tag	b_1
6.3	Fällen mit später beendeter Geb.	b_2
7.13	Fällen ohne Geb. eines übertragenen Kindes	C
8.9	Fällen mit vollendeter Geb. bis zum 15. Tag	c_1
9.4	Fällen mit später beendeter Geb.	c_2

Auf eine weitere Auftrennung der Gruppen mußte verzichtet werden, da wegen des zahlenmäßig zu geringen Materials eine mathematische Auswertung nicht mehr möglich war.

Tab. 5: LAP-Aktivität in der übertragenen Schwangerschaft.

Untersuchungen		LAP-Akt. (mU) Grenzwerte	Mittelwerte
Gruppe A	29	66,4 - 413,6	170,6 ± 74,4
a_1	22	86,0 - 413,6	182,0 ± 76,2
a_2	7	66,4 - 179,1	123,3 ± 58,3
Gruppe B	16	66,5 - 216,0	132,4 ± 58,4
b_1	13	86,0 - 216,0	151,7 ± 60,1
b_2	3	66,4 - 138,4	102,1 ±
Gruppe C	13	99,4 - 413,6	194,8 ± 1,3
c_1	9	99,4 - 413,6	209,6 ± 84,8
c_2	4	123,1 - 179,1	134,7 ± 62,8

Tab. 6: LAP-Aktivitätswerte im Wochenbett nach normaler und übertragener Schwangerschaft.

Schwanger-schaft	Wochen-bettstage	Unter-suchungen	LAP-Akt. (mU) Grenzwerte	Mittelwerte
normal	1 - 2	25	56,1 - 403,9	167,4 ± 84,4
übertr.	1 - 2	12	60,4 - 202,8	119,3 ± 54,2
normal	3 - 5	44	20,5 - 266,2	115,1 ± 63,5
übertr.	3 - 5	13	54,4 - 113,4	80,1 ± 38,5
normal	6 - 12	8	33,4 - 102,6	66,4 ± 25,4
übertr.	6 - 12	5	22,5 - 90,8	57,3 ± 19,2

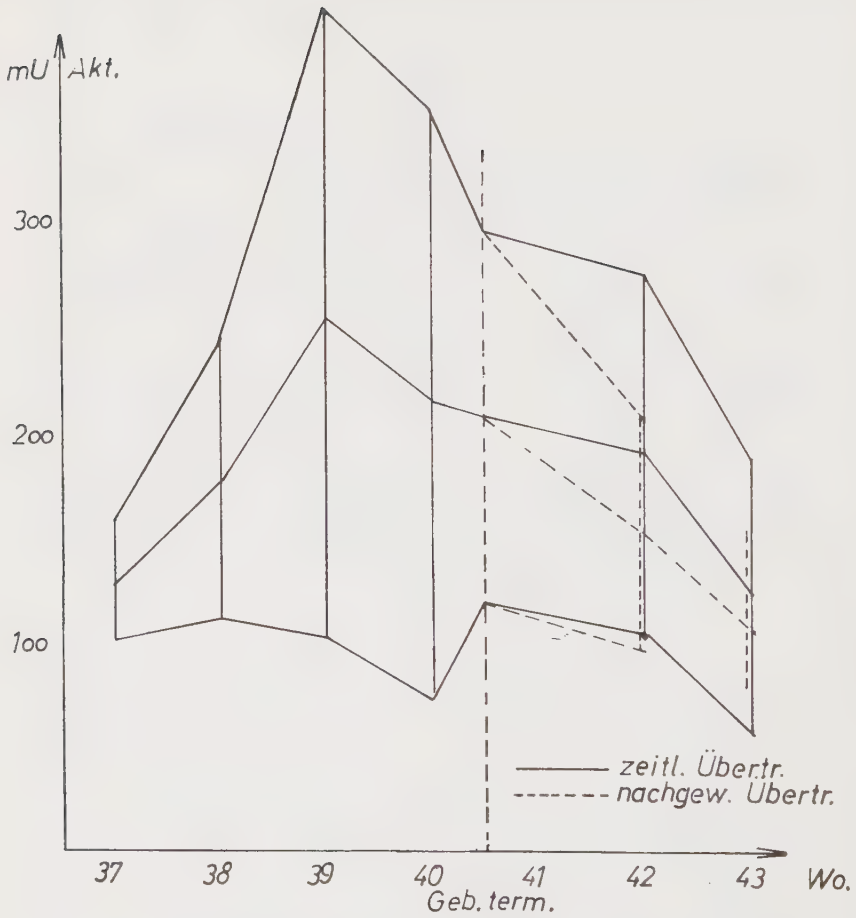


Abb. 9: LAP-Aktivität bei übertragener Schwangerschaft.

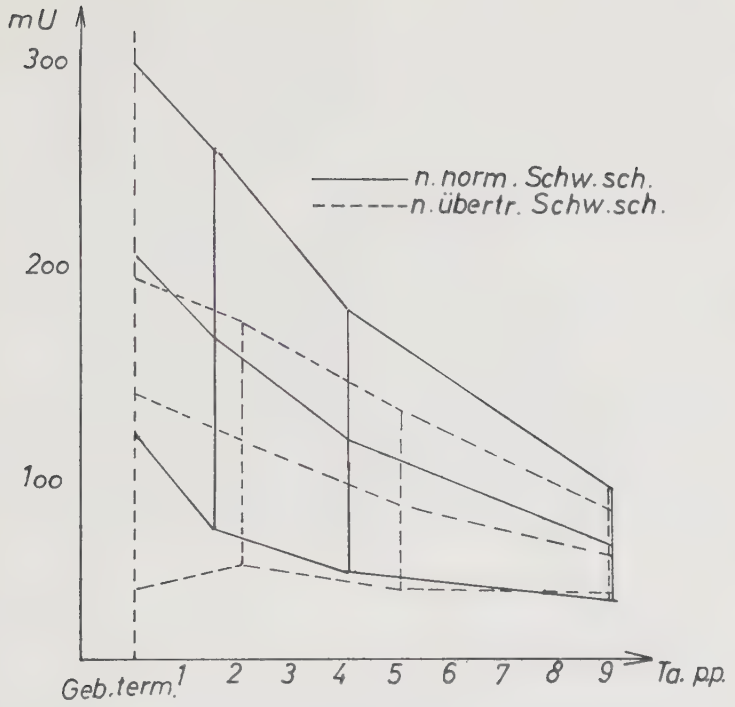


Abb. 10: LAP-Aktivität im Wochenbett nach normaler und übertragener Schwangerschaft.

Wie schon bei der Auswertung der Aktivitäts-Mittelwerte, die in der normalen Schwangerschaft auftraten, zu vermuten war, kommt es bei Übertragung der Schwangerschaft zu einem weiteren, in der praepartalen Phase beginnenden Absinken des Mittelwertes. Dieser Wert (Gruppe A) ist dem in der 38. Woche vergleichbar und gegenüber Werten wie sie bis zur 36. Woche auftraten statistisch signifikant unterscheidbar. Bei Auftrennung der gesamten Gruppe in zwei Untergruppen (nach kindlichen Übertragungszeichen) fällt der Aktivitätsmittelwert für die Gruppe B (mit Über-

tragungszeichen) auf 132,4 mU ab. Dieser Wert ist signifikant dem Mittelwert bei normaler Geburt unterscheidbar. Eine signifikante Erhöhung ist nur noch gegenüber Werten für die 28. Woche feststellbar.
Für die Gruppe C (Geburt normaler Kinder bei verlängerter Tragzeit) erhält man dagegen einen Mittelwert, der dem bei regelrechter Geburt auftretenden vergleichbar ist. Dies spricht dafür, daß bei dieser Gruppe hauptsächlich Schwangere mit physiologisch verlängerter Tragzeit enthalten waren (S. Schema von Tenhaeff).
Die weitere Aufschlüsselung der Ergebnisse nach der Dauer der Übertragung ist wegen der hohen Streubreite der Einzelwerte nicht zulässig (Gruppen werden zahlenmäßig zu klein). Sie scheinen aber darauf hinzudeuten, daß eine Verlängerung der Tragzeit über den 15. Tag hinaus, einen noch steileren Aktivitätsabfall bewirkt, als bis zum 15. Tag.

Diskussion.

Mehrere Hinweise (s.o.) deuten darauf hin, daß es am Ende der Schwangerschaft zu einem Nachlassen der Funktionen der Placenta kommt. Deutlicher Beweis dafür ist die Schädigung des Kindes bei zu langer intrauteriner Verweildauer. Ob unsere Untersuchungsergebnisse ebenfalls in diesem Sinne gedeutet werden können, ist fraglich.
Bei Beachtung unserer früher vertretenen Meinung, daß die LAP der Oxytocinase zumindest sehr ähnlich ist, könnte vermutet werden, daß der in der Übertragungsphase sich verstärkende Abfall der LAP-Aktivität einen Anpassungsvorgang der Placenta an zu niedrige oder ungenügend wirksame Konzentrationen oxytocischer Substanzen darstellt.
In gleichem Sinne müßte eine theoretisch mögliche, zunehmende Blockierung der LAP-Aktivität durch ein übergeordnetes Zentrum gedeutet werden.

Von uns wurde angedeutet, daß ab dem 15. Übertragungstag der Aktivitätsabfall steiler verläuft. Eventuell ist dieser verstärkte Abfall Ausdruck einer zusätzlich nachlassenden Produktion des Fermentes.
Warum es neben dem Abfallen der Mittelwerte auch zu einem Abfallen der Mittelwertsabweichung kommt ist völlig unklar. Von R. Schreiner wurde nachgewiesen, daß die hohen Abweichungen am Ende der Schwangerschaft nicht methodisch bedingt sind und auch keine Relation zu bestimmten Faktoren, wie Alter, Geburtenzahl, Placentagröße aufweisen. Der hypothetisch angenommene Zusammenhang der Varianz der Mittelwerte mit der gesteigerten Amino-Peptidase-Produktion am Ende der Schwangerschaft durch extraplacentare Bildungszentren, kann durch unsere Ergebnisse nur insofern eine Bestätigung finden, als man annehmen könnte, daß in der Übertragungsphase neben der Placenta auch andere Gewebe (z.B. Leber) eine insuffiziente Enzymproduktion aufweisen.

Beim Betrachten der Grenzwerte der LAP-Aktivitäten fällt sowohl bei der normalen, wie auch in der übertragenen Schwangerschaft die hohe Differenz zwischen maximalem und minimalem Wert auf. Ob sich hohe oder tiefe Werte als Indikatoren pathologischer Zustände in der Schwangerschaft herausstellen oder ob es sich um physiologische Schwankungen handelt, bleibt weiteren Untersuchungen überlassen.

Bei Vergleich der Werte nach normaler und übertragener Schwangerschaft kann in der Wochenbettphase keine signifikante Differenz gefunden werden. Es kann nur an Hand der Kurve gezeigt werden, daß zwar das Ausgangsniveau nach übertragener Schwangerschaft tiefer liegt, daß aber die Aktivitätswerte eine annähernd ähnliche Kurve beschreiben, wie nach normaler Schwangerschaft. Außerdem kann gezeigt werden, daß sich die beiden Kurven nähern und etwa nach dem 1o. Tag p.p. einen gleichen Verlauf nehmen. Dieses Ergebnis kann als Beweis dafür aufgefasst werden, daß das Absinken der Amino-Peptidase-Aktivität

in der Übertragungsphase im wesentlichen durch die placentare Fraktion verursacht wird, während die Fraktionen anderer Gewebe ein normales Verhalten zeigen.

Der Zweck dieser Untersuchungsreihe war, mit Hilfe der LAP-Aktivitätsmessungen einen möglicherweise charakteristischen Test für die übertragene Schwangerschaft zu finden. Dieses Ziel konnte von uns, hauptsächlich wegen der großen Streuungsbreite der Einzelwerte, nicht erreicht werden. Ebenso konnten wir durch unsere Untersuchungsergebnisse keine neue ätiologische oder pathogenetische Gesichtspunkte finden. Dies bleibt weiteren Untersuchungen, vor allem Isoenzymuntersuchungen zur Charakterisierung der Organspezifität der einzelnen Amino-Peptidasen-Fraktionen vorbehalten.

8. LAP-Aktivität bei Zwillingsgeburten.

Sciarra (52) führte als erster größere statistisch nachprüfbare enzymologische Untersuchungsreihen zum Thema: Zwillingsschwangerschaft und -geburt durch. Neben der LAP maß er noch in 50 Fällen die CAP und die alkalische Phosphatase. Für alle 3 Enzyme fand er eine signifikante Erhöhung der Aktivitäten gegenüber denen bei der Einlings-Schwangerschaft und -Geburt. Andere Verfasser konnten dies bestätigen (12 u.a.).

Wir konnten bei 6 Müttern, die Zwillinge zur Welt brachten, bei Geburtsbeginn die Serum-Aktivitätswerte der LAP bestimmen. Außerdem untersuchten wir noch bei insgesamt 14 Fällen den postpartalen Aktivitätsverlauf.

Tab. 7: LAP-Aktivität bei Zwillingsgeburten und im Wochenbett.

		LAP-Akt. (mU)	
	Untersuchungen	Grenzwerte	Mittelwerte
Geburt	6	221,5 - 392,2	316,4 ± 119,8
Wochenbetts-tage			
1 - 3	5	140,5 - 372,5	229,1 ± 101,1
4 - 6	6	148,3 - 209,4	187,2 ± 87,3
6 - 9	3	125,3 - 154,3	136,7 ± 54,2

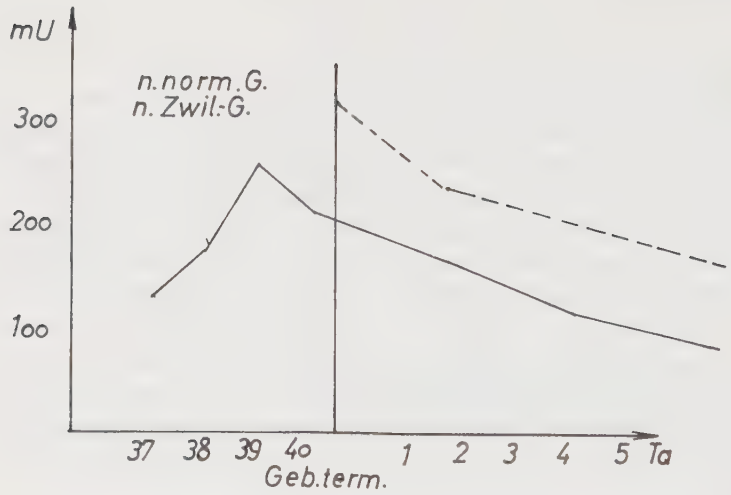


Abb. 11: LAP-Aktivität bei Zwillingsgeburten und im Wochenbett.

Durch unsere Ergebnisse können wir die anderer Autoren bestätigen. Die Aktivitätswerte, die wir für die Untersuchungen bei Zwillingsgeburten erhielten, lagen statistisch signifikant über denen bei Einlingsgeburten. Bei diesen stark überhöhten Werten muß man aber berücksichtigen, daß unsere Zwillingsgeburten durchschnittlich 8 Tage vor dem errechneten Termin in Gang kamen. Möglicherweise ist es also noch nicht zu dem in der 39. Woche einsetzenden physiologischen Aktivitätsabfall gekommen. Wir haben deshalb weitere Signifikanzuntersuchungen vorgenommen und fanden unsere Werte auch gegenüber denjenigen der 39. und 38. Woche eindeutig erhöht.

Diskussion.

Die erhöhte Enzymaktivität im Serum ist wahrscheinlich auf eine erhöhte Enzymproduktion der Zwillingsplacenta zurückzuführen. Damit nicht im Einklang steht der etwas verlangsamte Aktivitätsabfall in der Wochenbettsphase, der dafür spricht, daß in der Zwillingsschwangerschaft nicht nur die placentare Komponente, sondern auch andere organspezifischen Fraktionen der gemessenen Amino-Peptidasen-Aktivität gegenüber denen der Einlings-schwangerschaft vermehrt sind.
Für die stark gesteigerte LAP-Aktivität bei der Zwillings-schwangerschaft und -geburt können alle schon früher diskutierten Ursachen angeführt werden. Eine eindeutige Erklärung kann auch hier nur durch isoenzymatische Untersuchungen gefunden werden.

9. LAP-Aktivität bei protrahiertem Geburtsverlauf.

In der Literatur fand sich nur eine Angabe, und zwar beschreibt Arst (2) einen erhöhten Aktivitätsspiegel der LAP bei protrahiertem Geburtsverlauf.

Wie unternahmen bei insgesamt 12 Patientinnen, die wegen primär schlechter Wehen, wegen Nachlassens der Wehen oder wegen zu langer Geburtsdauer eine Syntocinon-Tropfinfusion angelegt bekamen, beim Legen der Kanüle unsere Messungen.

Tab. 8: LAP-Aktivität bei protrahiertem Geburtsverlauf und im Wochenbett.

Untersuchungen		LAP-Akt. (mU) Grenzwerte	Mittelwerte
Unter der Geburt	12	106,9 - 303,5	194,7 ± 123,6
prim. Wehenschwäche	5	106,9 - 298,3	211,5 ± 106,4
Wochenbettstage			
1 - 3	11	81,5 - 301,0	172,4 ± 110,3
4 - 6	16	48,3 - 172,8	96,8 ± 58,7

Bei unseren Untersuchungen fanden wir für den protrahierten Geburtsverlauf einen Mittelwert, der von dem Wert bei normal verlaufender Geburt nicht unterscheidbar ist. Ebenso entsprechen die Werte in der Wochenbettsphase nach protrahiertem Geburtsverlauf denen im normalen Wochenbett.

Diskussion.

Die von Arst angegebenen Werte können wir durch unsere Messungen nicht bestätigen.
Für die LAP werden Hemmfunktionen oxytocischer Substanzen erörtert. Bei theoretischer Überlegung wäre also für den protrahierten Geburtsverlauf, für den ungenügende Oxytocinkonzentrationen an der Uterusmuskulatur diskutiert werden, erhöhte LAP-Aktivitäten zu erwarten gewesen.
Wir haben bei 5 Schwangeren, die wegen primärer Wehenschwäche behandelt wurden, die Aktivität untersucht, konnten aber auch dabei keine erhöhten Werte erhalten.
Von anderer Seite werden für den protrahierten Geburtsverlauf erniedrigte Oxytocin- und Oxytocinase-Aktivitäten angegeben (63). Wir haben früher auf die wahrscheinlich sehr nahe Verwandtschaft der Cxytocinase zur LAP hingewiesen. Nach diesen Ergebnissen müßte ein Aktivitätsabfall festzustellen sein, den wir aber auch nicht nachweisen können.
Vielleicht können weiterreichender Untersuchungen auch isoenzymatischer Art der LAP die eine oder die andere Theorie bestätigen.

10. LAP-Aktivität bei operativen Entbindungen.

Wir konnten bei insgesamt 20 Schwangeren, bei denen die Geburt operativ beendet wurde, vor dem Eingriff die LAP-Aktivität bestimmen. In 8 Fällen kam es zum Kaiserschnitt, in 12 Fällen zur Vakuumextraktion.
Für die 8 Kaiserschnittfälle fanden wir einen Mittelwert von 226,4 $\pm$ 132,8 , für die Vakuumextraktionsfälle einen von 237,8 $\pm$ 129,0.
Diese Werte sind denen bei normal verlaufender Geburt nicht signifikant unterscheidbar. Sie entsprechen den früher angegebenen Untersuchungen, bei denen wir eine im Durchschnitt 10 %ige Erhöhung der LAP-Aktivitätswerte im Verlauf der normalen Geburt feststellen konnten, die von anderer Seite auf mechanische Momente (Auspressung der Placenta) zurückgeführt wird.
Alle unsere Untersuchungen wurden im Durchschnitt nach 6-stündiger Geburtsdauer vorgenommen.

Diskussion.

Wie erwartet, lassen sich für eine Geburt mit operativer Beendigung keine anderen Werte finden als bei normaler Geburt. Ebenso konnten wir bei insgesamt 14 untersuchten Fällen in der Wochenbettsphase keine Werte finden, die anzeigen würden, daß sich der Aktivitätsabfall anders verhält, als nach normaler Geburt.

C. Zusammenfassung

Die bis heute veröffentlichten Ergebnisse von LAP-Aktivitätsbestimmungen bei verschiedenen Erkrankungen werden aus der Literatur erfaßt und diskutiert. Besonders wird auf die Arbeit von Nagel und Mitarbeiter eingegangen, in der nachgewiesen wird, daß in dem früher und jetzt verwendeten Test die echte LAP-Aktivität gar nicht oder nur geringgradig zum Ausdruck kommt, sondern, daß es sich um mehrere Amino-Peptidasen handelt mit unterschiedlicher Substrataffinität.

Bei einem von uns unternommenen Vergleich zwischen Oxytocinase und LAP kommen wir zu dem Ergebnis, daß wahrscheinlich 1. die Oxytocinase an der gemessenen Aktivität maßgeblich beteiligt ist, und 2., daß eventuell von der Placenta nur eine Amino-Peptidase gebildet wird.

Bei den eigenen Untersuchungen wurde das Hauptgewicht auf die Bestimmung des Aktivitätsspiegels bei übertragener Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikose gelegt.

Bei den echten Übertragungen (Nachweis von Runge'schen Zeichen an den Säuglingen) zeigte sich ein signifikant erniedrigter Wert. Da sich diese Erniedrigung aber nur statistisch nachweisen läßt, besteht keine Möglichkeit LAP-Aktivitätsbestimmungen diagnostisch zu verwenden.

Die Ursache der verminderten Aktivität sehen wir in der schon vor der Geburt physiologisch beginnenden und sich in der Übertragungsphase verstärkenden Dysfunktion der Placenta. Diskutiert wurde von uns auch eine mögliche Blockierung der LAP-Aktivität und ein aktiver Anpassungsvorgang der Placenta.

Bei der Schwangerschaftstoxikose fanden wir übereinstimmend mit anderen Untersuchern einen erhöhten Durchschnittswert. Dieser Wert hat unserer Meinung nach seinen Ursprung

nicht in einer erhöhten Amino-Peptidasen-Produktion der Placenta, sondern entweder in einem erhöhten pathologischen Zellzerfall oder in einer aktiven Mehrproduktion z.B. der Leber mit dem Zweck der Entgiftung.
Bei Hyperemesis gravidarum und beim Abortus imminens fanden sich erniedrigte Werte, bei protrahiertem Geburtsverlauf und bei operativen Entbindungen normale und bei Zwillingsgeburten erhöhte Werte.
Keiner der von uns gefundenen Aktivitäts-Werte kann etwas zur Bestätigung einer der Theorien über die Wirkungsweise der LAP im menschlichen Körper beitragen.
Zu diagnostischen Zwecken ist die LAP-Aktivitätsbestimmung in ihrer jetzigen Form im geburtshilflich-gynäkologischen Bereich nicht geeignet, da alle Einzelwerte in dem großen Streuungsbereich der Aktivitäten, wie sie bei normaler Schwangerschaft und Geburt auftreten, enthalten sind.
Isoenzymatische Aufschlüsselung der einzelnen Amino-Peptidasen-Fraktionen im Serum und Bestimmung der LAP-Aktivität im Rahmen eines Enzymmusters könnten aber doch noch Möglichkeiten zeigen, diesen Test diagnostisch zu verwerten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1.) Abderhalden, R. — Die Fermente in Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Klinische Enzymologie. 1956

2.) Arst, H.E., R. Manning, M. Delp — Serum Leucine Aminopeptidase Activity Findings in Carcinoma of the Pankreas, Pregnancy and other Disorders. Amer. J. med. Sci. 238, 598 (1959)

3.) Bakhareva, E.M. — Elektrophoretic examination of serum proteins in women with protracted pregnancy during pregnancy, childbirth and the postnatal period. Tr. Kubishewsk. Med. Inst. 25, 11 - 15 (1963)

4.) Beller, F.K., U. Göbelsman — Untersuchungen über die Serumoxytocinase. Bibl. gynaec. 20, 174 - 178 (1964)

5.) Bergmann, H., F. Scheler — Der Nachweis tubulärer Funktionsstörungen der Niere durch Bestimmung der Amino-Peptidase-Aktivität im Harn. Klin. Wschr. 42, 275 - 279 (1964)

6.) Berger, M. — 1. Symposion der Univ. Graz Ursachen der Schwangerschaftstoxikose. Bibl. gynaec. 27, 419 - 423 (1964)

7.) Berger, M. — Ursachen der Schwangerschaftstoxikose. Tagung der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, Berlin. Bern. Z. Geburtsh. Frauenheilk. 76, 219 - 221 (1964)

8.) Bentele, A., Schwangerschaftsübertragung und Harnöstrogenausscheidung. 63. Tagung d. Nordwestdeutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie.
Z. Geburtsh. Gynäk. 51, 128 (1963)

9.) Bergmann, M. A classification of Proteolytic Enzymes.
Adv. Enzymol. 2, 49 (1942)

10.) Braun-Falco, O., K. Salfeld Über das Verhalten der LAP im Blutserum und Blaseninhalt.
Arch. klin. exp. Derm. 204, 107 (1957)

11.) Braun-Falco, O., K. Salfeld 2. Mitteilung.
Arch. klin. exp. Derm. 205, 1149 (1957)

12.) Bressler, R., B.R. Forsythe Serum LAP-Aktivity in Normal Pregnancy and in Patients with Hydatiform Moles.
New Engl. J. Med. 261, 746 (1959)

13.) Clifford, S.H. Die verlängerte Schwangerschaft und ihre Folgen.
J. Pediat. 44, 1 (1954)

14.) Döring, G.K. Berechnung der Schwangerschaftsdauer.
Geburtsh. Frauenheilk. 22, 1191 (1962)

15.) Fekete, K. Untersuchungen im Schwangerenurin.
Endokrin. 7, 3364 (1930)

16.) Fleisher, G.A., K.A. Huizenga Enzymatic hydrolysis of L-Leucylglycine of human serum leucine amino peptidase.
Proc. Mayo Clin. 32, 410 (1957)

17.) Furuhjelm, M. Die Ausscheidung von Östriol und Pregnandiol bei Schwangerschaftsgestose und Übertragung.
Acta obstet. gynec. scand. 41, 359 (1961)

18.) Georgiades, E., A.H. Palmrich, O. Stur, G. Weippel
Terminüberschreitung und Clifford-Syndrom.
Geburtsh. Frauenheilk. 23, 1080 - 1087 (1963)

19.) Green, M.N., A.M. Seligmann, K.C. Tsou, R. Bressler
The colometric determination of leucine-amino-peptidase-activity with l-leucyl-b-naphthylamin-hydrochloride.
Arch. Biochem. 57, 258 (1955)

20.) Göggel, K.H., W. Creutzfeld
Das Verhalten der LAP und anderer Enzyme im Serum bei Leber, Gallen und Pankreaserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 85, 1756 u. 1808 (1960)

21.) Goldbarg, J.A., A.N. Rutenberg
The colorimetric determination of Leucine-aminopeptidase in urine and serum of normal subjekts and of patients with cancer and other diseases.
Cancer (Philad.) 11, 283 (1958)

22.) Golubow, A., S. Viguenand
Comparison of susceptibility of oxytocin and desaminooxytocin to inactivation by LAP and a-chymo-trypsin.
Proc. soc. exp. Biol. 112, 218 - 219 (1963)

23.) Hayashi, T.T., J.R. Willson
Effects of diet and diuretic agents in pregnancy toxemias.
Obstet. Gynec. 22, 327 - 334 (1963)

24.) Järvinnen, P.A.
Amino-Peptidasen im menschlichen Serum.
Acta endocr. 41, 123 (1962)

25.) Johnson, M.J., H.G. Johnson
Metal Aktivation of peptidases.
J. biol. chem. 130, 641 (1939)

26.) Kokot, F., A. Cekanski
Über das Verhalten der g-Glutamat-Transpeptidase und der LAP in geburtshilflichen Fällen.
Zbl. Gynäk. 85, 1638 (1963)

27.) Kolonia, S.
Zur Übertragung.
Zbl. Gynäk. 80, 294 (1958)

28.) Klaus, D.
Aminopeptidasen im menschlichen Organismus. (1. Mitteilung: Biochemische Eigenschaften von Aminopeptidasen in Körperflüssigkeiten und Formelelementen des Blutes).
Ärztl. Forsch. 15, 548 - 553 (1961)

29.) Klaus, D.
Über Aminopeptidasen im menschlichen Organismus. (2. Mitteilung: Diagnostische Möglichkeiten mittels Aminopeptidase-Bestimmungen in Körperflüssigkeiten und Formelelementen des Blutes).
Ärztl. Forsch. 16, 9 - 17 (1962)

30.) Klaus, D.
Über Aminopeptidasen im menschlichen Organismus. (3. Mitteilung: Herkunft und Elimination der Serum-Leucin-Aminopeptidase).
Ärztl. Forsch. 16, 18 - 23 (1962)

31.) Kleiner, H., G. Graff, P. Rosa
Activite leucine-amino-peptidasique dans les grossesses pathologiques.
Gynec. Obstet. 62, 47 - 52 (1963)

32.) Kleiner, H., G. Graff
Leucine-amino-peptidase et grossesse (normal et pathologique).
Bull. Soc. roy. belge Gynec. Obstet. N.S. 13, 441 - 443 (1961)

33.) Kleiner, H.
Leucine-amino-peptidase et grossesse.
Rev. franç. Et. clin. biol. 9, 321 - 323 (1964)

34.) Kleiner, H., P. Wilkins, J. Snaeck
Die LAP in der menschlichen Placenta.
Geburtsh. Frauenheilk. 22, 986 (1962)

35.) Landermann, R.
Pressor polypetides in amniotic of normal and toxaemic pregnancy.
Obstet. Gynec. 24, 914 - 17 (1964)

36.) Langer, H., C.-H. Wolff
Zur Behandlung der Übertragung.
Geburtsh. Frauenheilk. 34, 954 - 961 (1963)

37.) Lewis, J.
Serum LAP-values in patients with trophoblastic tumors and in normal pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1407 (1962)

38.) Lewis, L.P., H.B. Lee
Alkalic phosphatase activity in normal and toxaemic pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 87, 1071 (1964)

39.) Linderstrøm-Lang, K.
Über Darmerepsin.
Z. physiol. Chem. 183, 151 (1929)

40.) Magneo, M., C. Cervantes
Nutritional status and lives function in toxaemia of pregnancy.
Obstet. Gynec. 23, 222 - 226 (1964)

41.) Mentasti, P.
Serum protein in prolonged pregnancy.
Minerva ginecol. 9, 953 - 963 (1957)

42.) Müller-Hartburg, W.
Die Aminopeptidase in der Gravidität.
Wien. klin. Wschr. 72, 208 (1962)

43.) Müllner, T., H. Pietschmann, A. Neumayr
Die klinische Bedeutung der Leucin-Amino-Peptidasenbestimmung im Serum.
Wien. klin. Wschr. 74, 321 (1962)

44.) McClure Browne, A.
Statistische Untersuchungen zur Übertragung.
J. amer. med. Ass. 12, 186 (1963)

45.) Nagel, F., F.H. Willig
Über die Aminosäurearylamidase (sog. LAP) Aktivität im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 42, 447 (1964)

46.) Nachlas, M.M., T.P. Goldstein, A.M. Seligman
An evaluation of amino peptidase specifity with seven chromogenic substrates.
Arch. Biochem. 97, 223 - 231 (1962)

47.) Niyazova, S.M.
Blood serum proteins in pregnancy toxicosis.
Akus. i ginec. 39, 38 - 42 (1963)

48.) Page, E.W.
The value of Plasma Pitocinase Determinations in Obstetrics.
Amer. J. Obstet. Gynec. 52, 1014 (1946)

49.) Rimbach, E.
Enzymautarkie des Fetus.
Arch. Gynäk. 198, 198 - 202 (1963)

50.) Rimbach, E.
Enzymologie der Geburtshilfe.
Jena 1960

51.) Sabatini, B.
Ativittá enzymatica della leucino-aminopeptidasi nella gravidanza e nel puerperio fisiologici.
Monit. ostet.-ginec. N.S. 33, 471 - 481 (1962)

52.) Sciarra, J.
Serum leucine-amino-peptidase in twin pregnancy.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 104, 712 - 13 (1963)

53.) Schobel, B., F. Wewalka
Die Heterogenität der Leucin-aminopeptidase.
Klin. Wschr. 40, 1048 - 1056 (1962)

54.) Semm, K.
Die Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase.
Arch. Gynäk. 191, 57 (1958)

55.) Semm, K.
Das Wehenproblem mit besonderer Berücksichtigung des Oxytocin-Oxytocinase-Haushaltes.
Geburtsh. Frauenheilk. 154, Beil. (1960)

56.) Semm, K.
Die geburtshilfliche Bedeutung der Serumoxytocinase.
Bibl. gynaec. 20, 171 - 173 (1959)

57.) Semm, K., J. Bernhard
Steigerung des mütterlichen Serum-Oxytocinase-Spiegels durch Gestagenverabreichung bei Abortus imminens.
Geburtsh. Frauenheilk. 24, 980 (1964)

58.) Semm, K.
Diskussionsbeitrag bei der Tagung der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, Berlin 1964.

59.) Shevchenko, A.M.
Clinical significance of serum proteins in toxikosis during the second half of pregnancy.
Vopr. Okhrany Materinstva i Detsva 8, 91 (1963)

60.) Sjololen, J.
Enzymatic inaktivation of oxytocin.
Acta chem. scand. 18, 889 - 898 (1962)

61.) Spackmann, D.H., E.L. Smith, D. Brown
LAP: Isolation and Properties of the Enzyme from Swine Kidney.
J. biol. chem. 212, 255 (1955)

62.) Stepankovska, G.K.
Excretion of hormons during normal and protr. birth.
Akus. Ginec. 40, 19 - 23 (1964)

63.) Stepankovska, G.K.
Excretion of sexhormons in women during prolonged pregnancy.
Akus. i Ginek. 28, 48 - 50 (1963)

64.) Toschi, P.
b-Glukuronidase activity of the placenta in over-the-term pregnancy.
Attualita clin. ostet. e ginec. 5, 181 - 188 (1959)

65.) Tenhaeff, D.
Zur Geburt nach verlängerter Tragzeit.
Zbl. Gynäk. 88, (1966)

66.) Tuppy, H., U. Wiesbauer, E. Wintersberger
Aminosäure-p-Nitranilide als Substrate für Aminopeptidasen und andere proteolytische Fermente.
Hoppe-Seylers Z, Physiol. Chem. 329, 278 (1962)

67.) Tuppy, H., H. Nesvadba
Die Cystin-Amino-Peptidase.
M. Chem. 88, 977 (1957)

68.) Tuppy, H.
Investigation of pregnancy serum oxytocinase.
Proc. Int. Pharmacol. Meeting Prag 10, 143 - 151 (1963)

69.) Scinnyai, M., M. Paal
Über die Übertragung.
Zbl. Gynäk. 84, 1675 (1962)

70.) Rutenberg, A.M., J.A. Goldbarg, E.P. Pineda
Serum leucine amino peptidase in pankreatic and hepatobiliary disease.
New Engl. J. Med. 259, 469 (1958)

71.) Wieland, Th., G. Pfleiderer
Differente und multiple Formen von Enzymen.
Angew. Chem. 74, 261 (1962)

72.) Wulf, G.
Zur Bestimmung des Reifegrades der Frucht mit Hilfe des fetalen EKG.
63. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie 1963.

73.) Zszolnai, B., Z. Somogyi, E. Szarvas, Puskas
Acta chir. Acad. Sci. hung. 5, 207 (1964)
Über die Rolle der eiweißspaltenden Enzyme in der Schwangerschaft.

Dank sagen möchte ich Herrn Prof. Dr. Rimbach für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Roemer für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und bei Herrn Dr. Traut für seine freundliche Mithilfe bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 12. März 1942 wurde ich, Ulrich B a u e r , als drittes der 6 Kinder des Dr. med. Erich Bauer und seiner Ehefrau Agnes, geb. Buhl, in Stuttgart geboren.

Nachdem wir 1944 aus Stuttgart nach Balingen Kreis Hechingen evakuiert worden waren, zogen wir 1945 nach Wendlingen Kreis Nürtingen. Dort besuchte ich von 1948 - 1952 die Grundschule. Dann trat ich in das Hölderlin-Gymnasium in Nürtingen ein, wohin wir 1958 verzogen waren. 1962 bestand ich dort das Abitur und begann im Sommersemesters das Medizinstudium in Heidelberg. Dort legte ich nach dem 2. Semester den 1. Teil der ärztlichen Vorprüfung (Vorphysikum), und nach dem 5. Semester 1964 den 2. Teil (Physikum) ab. Nach einem Semester an der Universität Innsbruck setzte ich meine Studien an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen fort, wo ich im Frühjahr 1968 mein Studium mit dem Staatsexamen abschloß.